AUS DEM NEUROLOGISCHEN AMBULATORIUM DER ALLG.
UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr. ROB. BING)

Die parasympathische Innervation der Skelettmuskulatur in der klinischen Neurologie

(Theorien und Tatsachen)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

AUGUST MEYER

med. pract.

von Basel

Art. Institut Orell Füssli, Zürich
1929

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. Rob. Bing

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im „Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie"
Band XXIII, Heft 2, 1929
erschienen

AUS DEM NEUROLOGISCHEN AMBULATORIUM DER ALLG. UNIVERSITÄTSPOLIKLINIK BASEL
(Vorsteher: Prof. Dr. ROB. BING).

3. Die parasympathische Innervation der Skelettmuskulatur in der klinischen Neurologie

(Theorien und Tatsachen).

Von AUGUST MEYER, Basel.

Nachdem von *Boeke* und andern (1—4) der anatomische Nachweis einer sympathischen Innervation der Skelettmuskulatur seit 1913 erbracht worden war, glaubte *E. Frank* 1919 (5) deren parasympathischen Innervierung postulieren zu müssen. Er ging dabei aus von verschiedenen Symptomen, welche bei *Parkinson*'scher Krankheit und Parkinsonismen auftreten und für das betreffende klinische Bild charakteristisch sind. Es verhalten sich diese bekanntermassen pharmakologisch gleich wie die Funktion von durch parasympathische Nerven versorgten Organen. Sie werden durch Atropin und Skopolamin in hemmender, von Physostigmin, Pilokarpin, Cholin in fördernder Weise beeinflusst. Ausserdem erinnert er daran, dass der durch das parasympathische Reizgift Physostigmin erzeugte Tremor durch das die willkürlich-motorischen Nerven lähmende Kurare nicht beeinflusst wird. *Frank* glaubt den Linsenkern als parasympathisches Zentrum ansprechen zu dürfen. In seiner Ansicht bestärkt ihn, dass es nicht gelingt, nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln der Rückenmarksnerven experimentell Tetanusstarre oder Enthirnungsstarre zu erzeugen, was doch gelingen sollte bei reiner Unterbrechung einer propriozeptiven Reflexbahn. In einer zweiten Arbeit (6) erklärt *Frank* den Muskeltonus als „automatischer und nicht reflektorischer Art", wie er gewöhnlich in Auslegung des *Brondgeest*'schen Phänomens aufgefasst wird, und zwar „als Effekt des antagonistischen Spiels des autonomen Nervensystems". Tonus definiert er als die „Gestrafftheit der Muskeln des wachen Menschen, gegenüber der Gelöstheit im Schlaf u. a. ä. Zuständen". Man finde weder Energieverbrauch noch Aktionsströme beim Tonus. Als charakteristisches Beispiel von übertriebenem Tonus nennt er Tetanusstarre, nur die einzelnen Krampfanfälle, dagegen nicht die eigentliche tonische Starre wäre als Reflexmechanismus zu erklären. Ähnlich Enthirnungsstarre, Parkinsonismus etc. Hiezu ist nun allerdings zu sagen, dass entgegen den Publikationen, auf die sich *Frank* stützt, in neueren Arbeiten besonders von *Hansen, Hoffmann* und *Weizsäcker* (7) nachgewiesen wurde, dass bei den genannten Zuständen wie allen

anderen möglichen Arten von Hypertonie Aktionsströme auftreten. Sie unterscheiden sich vielleicht nach der Zusammenstellung von *Seiler* (8) qualitativ von denen bei willkürlicher Muskelaktion und werden uns später noch beschäftigen.

Tonische Erscheinungen lassen sich nun auch durch Alkaloide erzeugen. So kann man mit Nikotin den Frosch kataleptisch machen. Beim Hund erzeugt dasselbe Gift langsame und langanhaltende Kontraktionen der Zunge *(Heidenhain)* (12). Diese Wirkung ist auch am isolierten Muskel zu erhalten. Nach *Langley* beruht sie auf Reizung der rezeptiven Substanz, die auf die Eintrittsstellen des Nervs in den Muskel beschränkt ist. Noch mehr interessiert in diesem Zusammenhang, dass das parasympathische Reizgift Physostigmin bei der Schlange Steife des ganzen Körpers erzeugt *(Schweder* zit. nach *Frank)*. Am Bein des Huhns, am besten nach Durchtrennung des Nervs, bewirkt es eine tonische Kontraktur *(Edmunds* und *Roth* l. c.). Der Hund geht nach *Heubner* wie auf Stelzen infolge tonischer Innervation der Strecker. Am Menschen erzeugt intramuskuläre Injektion von 0,5 bis 1,0 mgr. einen zirka 10 Sekunden bestehenden idiomuskulären Wulst und zuweilen *(Schäffer)* tonische Fingerkontraktur (am besten nach Ausschalten der Innervation). Die allgemeine Muskelwirkung zeigt sich zuerst (am Tibialis ant. etc.) als Steigerung der idiomuskulären Erregbarkeit und durch Auftreten von faszikulären Zuckungen. Bei grösseren Dosen tritt am ganzen Körper ein unregelmässiges Zittern und Starre auf, ähnlich einem Angst- oder Kälteschlottern mit Tendenz besonders am Trizeps zum Rhythmischwerden (vornehmlich beim Huhn). *Frank* betont die Ähnlichkeit mit dem klinischen Bild des Parkinsonismus. Skopolamin hebt nun diesen Physostigmintremor und die Starre in gleicher Weise auf wie das extrapyramidale Syndrom. Gleich wirkt Adrenalin (das an sich Tremor erzeugen kann, und die Eigenschaft hat, bei latenter Tetanie einen Anfall zu provozieren). *Frank* zieht daraus den Schluss, dass der Sympathikus dem Parasympathikus gegenüber antagonistisch wirkt, d. h. tonushemmend, der letztere tonusfördernd.

1. Weg der parasympathischen Innervation.

Den Weg zum Muskel nehmen diese postulierten parasympathischen Nervenfasern nach *Frank* (6) auffallenderweise wie die Vasodilatatoren für die Extremitäten nach *Stricker* und *Bayliss* durch die Hinterwurzeln der Rückenmarksnerven, als weitere Ausnahme vom *Bell*'schen Gesetz.

Als entsprechendes anatomisches Substrat betrachtet *Frank* feine Nervenfasern der sensiblen Muskelnerven mit schmaler Markscheide, welche *Sherrington* (9) beschrieben hat. Ihr trophisches Zentrum ist das Spinalganglion. Ob den Fasern, wie *Bayliss* es den Vasodilatatoren zuschreibt, ein antidromes Leitungsvermögen zukommt, lässt *Frank* dahingestellt. In anderem Zusammenhang identifiziert er allerdings die sensible Bahn mit der parasympathischen: Die sensiblen afferenten Bahnen

sind gleichzeitig parasympathisch-motorische-efferente, weil Novokaininjektion das Physostigminzittern sofort zum Schwinden bringt. Er stützt sich dabei auf Angaben von *Liljestrand* und *Magnus* (6, 8), welche diese Novokainwirkung auf Lähmung der sensiblen Nervenendigungen beruhen liessen. Von deren Unrichtigkeit überzeugte er sich später mit *Katz* (20) und widerrief die genannte Hypothese, da Novokain selbst nach Degeneration der Muskelnerven in gleicher Weise wirkt. Dies lässt auf grundsätzlich neue Wirkung der Lokalanästhetika schliessen *(Schmiedeberg* zit. nach *Frank)* (20). Der Verlauf der parasympathischen Nerven durch die Hinterwurzeln gibt die Erklärung dafür, dass bei Durchschneidung jener der normale Muskeltonus oder der gesteigerte des Tetanus aufhört, gleich wie die Starre der decerebrate rigidity und die Starre bei Paralysis agitans. Die von der willkürlich motorischen Innervation unabhängige Tonusinnervation erklärt, dass Einspritzen von Novokain in den Muskel dessen Tonus herabsetzt, und zwar Dosen, welche die willkürliche bzw. die direkte und die undirekte Erregbarkeit des Muskels in keiner Weise schädigen. Der Erfolg tritt auch auf, wie schon erwähnt, nach Durchschneidung des sensibel-motorischen Muskelnervs, nach welcher übrigens der Physostigmintremor um so lebhafter wird *(Magnus, Edmunds* und *Roth*, c. l.*)*. Nach *Frank* bedeutet also die Durchschneidung der Hinterwurzeln nicht nur die Unterbrechung der afferenten Bahn eines propriozeptiven Reflexes, sondern vielmehr die der Leitung einer tonischen parasympathischen Erregung.

Dafür dass willkürlich motorische Erregung des Muskels und tonische nicht an dieselben Elemente gebunden sind, gibt er zwei Beispiele von Dissoziation der beiden Funktionen. Einen Fall von Lumbalanästhesie bei Paralysis agitans mit totaler Lähmung und Erschlaffung der unteren Extremität, bei dem nach einigen Stunden eine erhebliche Muskelrigidität festzustellen war, während die willkürliche Erregbarkeit noch fehlte und einen zweiten mit motorischer Lähmung der Bauchmuskeln und gleichzeitig erhaltener Starre bei chronischem Tetanus. Absolut stichhaltig sind diese Beobachtungen als Beweise für parasympathischen Tonus im Sinne *Frank*s allerdings nicht. Schlagend erscheinen dagegen die folgenden drei Phänomene: Schon lange, d. h. seit 1863 ist bekannt das „Motorischwerden" der Chorda tympani eine bis drei Wochen nach Durchschneidung des Hypoglossus, das *Philippeaux—Vulpian—Heidenhain*'sche Phänomen (10—12). Bei Reizung der Chorda tympani, welche die gelähmte Zungenhälfte mit sensiblen und vasomotorischen Nervenfasern versorgt, kann man eine langsame Kontraktion dieser beobachten. Man glaubte nun früher *(Heidenhain, Ostroumoff, Marcacci, Rogowicz)* (12—15), dass es sich nur um verstärkten Turgor der Zunge handle infolge Reizung der vasodilatatorischen Nerven der Chorda. Dass dies bis zu gewissem Grad der Fall — die Zungenhälfte kann ödematös werden — bestreitet *Frank* nicht, hingegen kann der erzielte Effekt nicht nur alleinige Gefässwirkung sein, was sich vor allem beim Beobachten des Versuchs, d. h. der eigentümlichen Bewegung der Zunge aufdrängt. Ausserdem gelingt das Auslösen des Phänomens noch einige Zeit nach Unterbindung der Art. lingualis, selbst an der isolierten Zunge, wie schon *Heidenhain* wusste und alleiniges Durchschneiden des Sympathikus, also der Vasokonstriktoren genügt nicht zum Entstehen des

Phänomens. Die Zunge schwillt wohl an, bewegt sich aber nicht. Dagegen gelingt der Versuch nach intrakranieller Trennung des Hypoglossus, was das Intaktlassen der Vasokonstriktoren bedeutet *(Van Rynberk* 16, 17). Nikotin (1—2 mgr.) bringt die Zunge zur Kontraktion — nach Hypoglossusdurchschneidung — ob der Lingualis erhalten bleibt oder nicht. *Heidenhain* selbst erschien eine alleinige Gefässwirkung unwahrscheinlich. Er stellte deshalb zur Erklärung des Phänomens die ganz unglaubliche Theorie auf, dass die gesteigerte Lymphzirkulation in der Zunge die degenerierenden Sohlenplatten der Muskelfasern reize.

Der Versuch verläuft in folgender Weise. Zwei Tage nach Durchschneiden des Hypoglossus treten in der Zunge fibrilläre Zuckungen auf. Bei Reizung des Lingualis sieht man nur ein Anschwellen derselben. Vom 5. Tag an erhebt sich die Zunge nach verschieden langer Latenz, welche abhängig ist von der Zahl der Induktionsschläge, träge „tonisch" vom harten Gaumen (das Tier ist in Rückenlage), die Spitze stärker als die Basis, der Rand stärker als die Mitte, und rollt sich spiralig ein, wie wenn sie an der Unterlippe lecken wollte. Sie hält sich einige Zeit in maximaler Erhebung, um darauf langsam zurückzusinken. Am schönsten gelingt das Experiment in der zweiten bis dritten Woche. Eine deutliche Abnahme sieht man etwa vom 40. Tag ab.

Ein wohl gleichartiges Phänomen bewirkt Reizung der Ansa *Vieussenii*, durch welche die Vasodilatatoren der Regio buccofacialis verlaufen, in den durch Fazialis-Durchschneidung gelähmten Muskeln des Gesichts, indem in analoger Weise träge Kontraktionen derselben auftreten (*Rogowicz* 15).

Das dritte der bisher unerklärten einschlägigen Experimente ist das Fussphänomen von *Sherrington* (18): Reizt man zirka 30 Tage nach Durchtrennung der motorischen und sensiblen Wurzeln des Ischiadikus — letzterer zwischen Medulla und Spinalganglion — denselben oder dessen Tibialisteil, so erzeugt man eine Plantarflexion des Fusses und zuweilen auch der Zehen; reizt man den Peronäalast des Ischiadikus, so entsteht eine langsame, schwache, dauernde Dorsalflexion des Fusses und Streckung der Zehen. *Van Rynberk* (l. c.) wiederholte den Versuch mit Exstirpation des Sympathikus, um einen Einfluss von hier auszuschalten, ohne eine Änderung im Ablauf des *Sherrington*'schen Phänomens. Ebenso war Reizung des Sympathikus erfolglos, so dass dessen Unbeteiligtsein wohl feststeht.

Wir stellen also fest, dass Reizung eines Nervs, dessen motorischer Anteil degeneriert ist, Bewegungen im zugehörigen Muskelgebiet auslöst. Ebenso merkwürdig ist, dass ein parasympathischer Nerv wie die Chorda tympani, die keine willkürlich motorischen Fasern führt, solche im Gebiet des degenerierten Nervus hypoglossus veranlasst, oder die Reizung eines Ramus communicans, der Ansa *Vieussenii*, der hauptsächlich sympathische Fasern führt, solche Bewegungen im Gebiet des degenerierten Nervus facialis zur Folge hat. Gemeinsam scheint nun für alle drei Fälle, dass die betreffenden Nerven die Vasodilatatoren der in Betracht kommenden Regionen führen. Die Chorda diejenigen für die vordern zwei Drittel der Zunge, die Ansa *Vieussenii* für die Regio buccofacialis, die sensiblen Wurzeln der Spinalnerven die der Extremitäten. Letztere sind zwar beim Menschen noch nicht sicher nachgewiesen, jedoch an Hund und Frosch. Dieses Faktum gibt die Veranlassung dazu, die geschilderten Phänomene

als Gefässwirkung aufzufassen, was aber für das *Vulpian-*, *Haidenhain*'sche und das *Sherrington*'sche Phänomen nicht in Betracht kommen kann und wohl auch nicht für die Ansareizung. Das letztgenannte Experiment scheint allerdings seit *Rogowicz* nicht mehr und besonders nicht unter anderen Voraussetzungen ausgeführt worden zu sein. Es bleibt kaum eine andere Lösung als eine bisher unbekannte Muskelinnervation zu postulieren. Es scheint mir kein Anlass vorhanden zu sein, die Angaben und Folgerungen *Frank*'s zu bezweifeln.

2. Pharmakologische Beweise.

Als weiteren Beweis für seine Theorie gibt *Frank* (6, 19, 24) das von ihm und seinen Mitarbeitern untersuchte Verhalten von einigen als typische Sympathikus- und Parasympathikusgifte angesehenen Alkaloiden zu den oben beschriebenen Phänomenen. So erzeugte er mit Acetylcholin — das am normalen Organismus ohne sichtbare Wirkung auf die Skelettmuskulatur (von Hund und Katze) ist — nach Resektion des Hypoglossus bei intravenöser Einspritzung vom 4. Tag ab ein typisches *Vulpian*'sches Phänomen; an den vorherigen Tagen entsteht nur Dilatation der Gefässe. Nach Durchschneidung des N. lingualis genügt ein Zehntel (0,1 mgr.) der bei intaktem Nerv nötigen Dose. *Frank* erklärt dieses auffällige Verhalten damit, dass Tonusnerv und Acetylcholin um das Erfolgsorgan konkurrieren, wie ja analoge Beispiele in der Physiologie in nicht geringer Zahl bekannt sind, z. B. die Adrenalinwirkung auf die Pupille nach Exstirpation des Ganglion cervicale superius. Acetylcholin verstärkt auch das feine rhythmische Flimmern, das in der Zunge nach Durchschneidung des Hypoglossus auftritt. Ganz dasselbe ist zum *Sherrington*schen Phänomen zu sagen. 14 Tage bis 3 Wochen nach typischer Operation bei vollständiger Lähmung des einen Beins sieht man nach intravenöser Injektion von Acetylcholin ein Starrwerden des Beins, das sich durch Abduktoren-Kontraktion vom Tisch hebt — bei Seitenlage des Tiers. Das Bein ist in Streckstellung für 30 Sekunden absolut starr. Die Steifheit lässt sich im ganzen etwa 6 Minuten nachweisen. Zuweilen treten bis 1 Stunde nach der Injektion unkoordinierte Zehen- und Fussbewegungen auf.

Ähnliches gilt für Nikotin, das schon von *Heidenhain* in dieser Hinsicht untersucht wurde, da seine gefässerweiternde Wirkung von *Ostroumoff* an der Hundepfote und von ihm selbst an der Speicheldrüse gesehen worden war. Bekanntlich zog er eine solche für die Erklärung des *Vulpian*'schen Phänomens heran. Nikotin erzeugt eine Rötung der Zunge, verstärkt die fibrillären Oszillationen und bringt ein typisches *Vulpian*'sches Phänomen hervor. Dann erschlafft die Zunge wieder und wird blass und blutleer. In diesem Stadium ist Reizung des Lingualis unwirksam, dagegen dennoch direkte Reizung der Zunge und erneute Nikotininjektion, die von neuem das Phänomen auslösen. Im 3. Stadium erweitern sich die Gefässe wieder, ohne dass Lingualisreizung wirksam wäre, was erst zuletzt wieder eintritt. Das Verhalten im

2. Stadium wird als kurareartige Wirkung des Nikotins aufgefasst *(Langley* zit. nach *Frank)*. Ebenso ist durch Injektion von Nikotin ein *Sherrington*'sches Phänomen zu erhalten.

Man könnte hier vielleicht einwenden, dass der Acetylcholin- bezw. Nikotineffekt nicht identisch ist mit dem von *Sherrington* beschriebenen Phänomen. Ich möchte beide dennoch für gleichartig halten, da das intravasal gespritzte Acetylcholin Gelegenheit hat, den Ischiadikus bezw. dessen Erfolgsorgane schon zentraler zu reizen als die doch ziemlich peripher aufgesetzte Elektrode, wie sich auch aus dem folgenden ergibt. Wird nämlich nur der Ischiadikus an Stelle der schwierigeren Operation an den Vorder- und Hinterwurzeln durchschnitten, so hat man für die pharmakologische Reaktion analoge anatomische Verhältnisse wie beim *Vulpian*'schen Experiment bei durchschnittenem N. lingualis. Injiziert man nun nach einigen Tagen Acetylcholin oder Nikotin, so tritt, wie erwartet, ein typisches *Sherrington*'sches Phänomen auf, nach Durchschneidung nur des Tibialis oder Peronaeus entsprechend eine träge Kontraktion der gelähmten Muskeln. Die kurze Kontraktion lässt sich übrigens beliebig lang erhalten bei langsamer dauernder Injektion.

Skopolamin hemmt (nach 5 Minuten; mit einer Wirkungsdauer von 12—15 Minuten) mit steigender Dosis (6—12 mgr.) die Auslösung des *Vulpian*'schen Phänomens durch Reizung des N. lingualis wie durch Einspritzung von Acetylcholin oder Nikotin, in dem zuerst eine Verlängerung der Latenzzeit, dann Ermüdung und schliesslich völlige Hemmung auftritt. Wenn der Lingualis durchschnitten wird, sind charakteristischerweise grössere Dosen zur Hemmung nötig (vergleiche oben). Auf die Vasodilatatoren wirkt Skopolamin übrigens nicht.

Novokain hemmt den Azetylcholineffekt total, ohne die direkte und die Erregbarkeit vom Nerv aus zu schädigen und auch bei durchschnittenen peripheren Nerven; ein Reflexmechanismus ist also unmöglich. Es ist hier von Interesse, dass die schon lang bekannte Starre des „kataleptischen Nikotinfrosches" durch Novokain gelöst wird (20, 25).

Adrenalin (0,3 mgr) hemmt das elektrisch ausgelöste *Vulpian*'sche Phänomen (nach 1 Minute, Wirkungsdauer 8 Minuten) sowohl wie das durch Azetylcholin erzeugte, auch wenn dieses intraarteriell und jenes intravenös eingespritzt wurde, um den Einfluss der Gefässkontraktion bzw. das dadurch gehemmte Vordringen des Azetylcholins zum Erfolgsorgan auszuschalten. *Van Rynberk* (16, 17) konnte diese hemmende Wirkung von Adrenalin nicht feststellen. — Das intraarterielle Verfahren wurde von *Frank* später allgemein vorgezogen wegen besserer Dosierbarkeit der Mittel und kleinerer anzuwendender Dosen.

Kurare hebt den Physostigmintremor (51) nicht auf. Guanidin, das zu Tetanie disponiert und dessen komplizierte Wirkungsweise von *Frank* und *Stern* (21, vgl. 22 und 62) untersucht wurde, löste gemeinsam mit Azetylcholin verwendet allgemeine Krämpfe und tonische Kontraktionen der gelähmten Zungenhälfte, die stets von neuem auftraten, aus. *Frank* denkt an Reizung eines Zentrums, das möglicherweise im Mittelhirn lokalisiert ist. Auch im Beginn der Morphiumnarkose kann ein ähnlicher Zustand beobachtet werden *(Heidenhain)*.

Schäffer (54) konnte die Resultate *Frank*'s an der *Tiegel*'schen Kontraktur bestätigen.

Schliesslich wurde von *Frank* noch das Verhalten zu Kalium und Kalziumionen herangezogen (24), welche antagonistisch, parasympathikotonisch bzw. sympathikotonisch wirken *(Pick* 26, *Zondek* 27, *Zwardemaker* 28*)*. Und da zeigte es sich, dass Kalium am entnervten Muskel wirkt wie Azetylcholin (intraarterielle Injektion, um genügende Konzentration zu bekommen). Durch Skopolamin kann die Kaliumkontraktion nicht gelöst werden (auch nicht an glatten Muskeln; die Ursache ist unbekannt), dagegen hemmt Adrenalin in kleinen Dosen. Kalzium hemmt wie Skopolamin die tonischen Phänomene (am Herz steigert es die Erregbarkeit!) für mehrere Stunden. Die Lähmung des Physostigminzitterns liess *Meyer* daran denken, dass die beteiligten Endapparate autonomer Natur seien (51). NaCl ist in physiologischer Konzentration absolut indifferent, auch in hypotonischer Lösung. Dagegen geben allgemein hypertonische Lösungen: NaCl, Traubenzucker die klassischen Kontraktionsphänomene, welche aber wohl als unspezifischer Art anzusehen sind, nur durch die Hypertonie bedingt. Eine Ausnahme bildet Kalzium, bei welchem möglicherweise die paralytische Wirkung überwiegt, vielleicht durch direkte Muskelwirkung wie beim verwandten Baryum (vgl. 20).

Es fragt sich nun, ob diese pharmakologischen Reaktionen, welche *Frank* auf eine sympathische sowie parasympathische Innervation der Skelettmuskulatur schliessen lassen, als sichere Beweise für eine solche zu gelten haben. *Metzner* (29) macht darauf aufmerksam, dass die sogenannten parasympathischen Gifte auch auf zweifellos anatomisch sympathisch innervierte Organe wirken wie z. B. auf die Schweissdrüsen.

Und nicht nur peripher angreifende Mittel wie Pilokarpin, Skopolamin, sondern auch das „zentral" angreifende Pikrotoxin zeigen diese Wirkung. Allerdings bemerkt er selbst dazu, dass die Wirkungsweise in diesem Fall noch unklar sei, da ein Vorhandensein parasympathischer Hemmungsnerven, die durch die hinteren Wurzeln des Rückenmarks austreten, von *Dieden* wahrscheinlich gemacht werden konnte. — Ferner habe Atropin eigentlich als Krampfgift zu gelten, das nur lähmend wirkt bei Gegenwart von Cholin, — also wohl immer unter physiologischen Verhältnissen. Dann können mehrere von diesen Giften paradox wirken, z. B. Adrenalin positiv parasympathisch nach Vorbehandlung von Herz oder Darm usw. mit Azetylcholin; oder Adrenalin und Cholin am Herz bei bestimmter Änderung des Kalziumgehalts der Nährflüssigkeit, was ja zwar unphysiologische Verhältnisse zur Folge hat.

Ähnliches gilt für Kalzium und Kaliumionen. Sind nun deswegen die Ergebnisse *Frank*'s abzulehnen? Nach meiner Ansicht würde dies die Ablehnung überhaupt jeder pharmakologischen Einteilung des autonomen Systems zur Folge haben. Mögen auch bessere Kenntnisse einmal eine andere Gruppierung hervorrufen, so muss doch vorläufig, will man überhaupt ein pharmakologisches System, das auf dem Cholin-Adrenalin-Gegensatz beruht, anwenden, ein nicht willkürlicher also autonomer auf parasympathische Gifte reagierender Nerv zum physiologischen Parasympathikus gerechnet werden.

Spiegel (30) macht den Einwand, Skopolamin, Atropin, Physostigmin, Pilokarpin wirkten, wie *Frank* selbst zugebe, und *Riesser* und *Neuschlosz* von Azetylcholin, auf die „receptive substance" von *Langley*, d. h. ein trophisch vom Muskel abhängiges Substrat, also gar nicht auf die Nervenendigungen, wie vorausgesetzt. Nach *Boeke*

ist die Rezeptivsubstanz, mit welchem Namen *Langley* das nikotin- und kurareempfindliche Substrat meinte (31), anatomisch wohl auf das periterminale Netzwerk zu beziehen, welches mit der Degeneration der Sohlenplatte bzw. des Nervs verschwindet und mit der Regeneration des Nervs wieder auftaucht. Ob sie vom Nerv oder Muskel abstammt, ist morphologisch nicht klar. Dagegen spricht das physiologische Verhalten dafür, dass sie trophisch zur Muskelfaser gehört, da wie oben geschildert, die lähmenden wie die reizenden Pharmaka noch nach vollständiger Degeneration der Muskelnerven wirken, ja sogar in verstärktem Masse. Dass die parasympathischen Agentien an der Rezeptivsubstanz angreifen, zeigt sich aus dem zu Nikotin gegensätzlichen Verhalten des Skopolamins und allgemein dem Antagonismus von Nikotin, Physostigmin, Cholin zu Novokain, Skopolamin (20). Genau dieselben Wirkungen finden sich an der glatten Muskulatur, welche bekanntlich auf Grund der pharmakologischen Reaktion der zwei gegensätzlichen autonomen Systeme eingeteilt wird. *Langley*'s Substanz ist eben ein physiologischer Begriff, der anatomisch nichts präjudiziert. Die *Spiegel*'sche Diskussion scheint überflüssig.

3. Anatomische Grundlagen.

Wie steht es nun mit dem anatomischen Nachweis einer parasympathischen Innervation der Skelettmuskulatur. Schon *Heidenhain* suchte nach Nerven aus der Chorda tympani im Zungenmuskel. *Boeke* gelang der Nachweis mit verfeinerter Methodik 1913 am Igel und am Affen.

Er fand nach Hypoglossus-Durchschneidung feine Endösen, die nur aus der Chorda stammen konnten; er selbst sah in dieser Entdeckung die Lösung für das Rätsel des *Vulpian-Heidenhain*'schen Phänomens. *Spiegel* (l. c.) meint dazu, *Boeke* habe versäumt, den direkten Nachweis der Chordafasern (durch Degeneration) zu bringen. Am Augenmuskel fand *Boeke* eine dreifache Innervation. Nach Durchschneidung von Abduzens und Trochlearis nahe am Hirnstamm fand er neben den degenerierenden motorischen Endplatten in den Muskeln nach 3 bis 5 Tagen akzessorische Endösen, die er als sympathischer Natur ansprach. Nach ca. 3 Wochen sind sie auf eine geringe, aber konstante Zahl, die sich in regelmässiger Verteilung findet, herabgesetzt. Nach Exstirpation des Ganglion cervicale sup. degeneriert nur eine geringe Zahl. *Boeke* schloss daraus, dass die Hauptmasse aus dem Hirnstamm kommt. Er rechnete sie als kranial-autonome Fasern mit Wahrscheinlichkeit zum Parasympathikus. *Spiegel* beanstandet die Beweisführung *Boeke*'s; er wendet ein, dass Nervenfasern die 5 Tage nach Durchschneidung der Augenmuskelnerven noch intakt seien und nach 30 Tagen nicht mehr gefunden würden, kaum ohne weiteres als aus dem Gehirn kommend bezeichnet werden dürften. *Boeke* bemerkte aber ausdrücklich, dass autonome Nervenfasern nach 5 Tagen noch nicht degeneriert seien, da sie nicht so rasch wie willkürlich-motorische zugrunde gehen. Abgesehen davon bemerkte *Boeke*, dass man erstaunt sei, wie reichlich zum autonomen System gehörige Nervenfasern in den Augenmuskelnerven zu finden sei. — Ausserdem sagt *Spiegel*, habe *Boeke* nach Exstirpation des Ganglion cervicale keine degenerierenden Ösen nachweisen können, also das Vorkommen sympathischer Nerven nicht bewiesen. *Boeke* fand aber eine deutliche geringe Verminderung der akzessorischen Ösen nach der Exstirpation und ausserdem die nach Durchschneidung der Augenmuskelnerven restierenden wenigen Ösen in regelmässiger, also nicht etwa zufälliger Verteilung, so dass mir auch dieser Einwand *Spiegel*'s erledigt scheint, um so mehr als *Boeke* überzeugt, wenn er sagt, dass es äusserst schwierig sei, die Trümmer weniger degenerierender akzessorischer Ösen zu finden. Warum die kranial autonomen Fasern degenerieren, ist unklar. Als postganglionäre Fasern des Ganglion ciliare sollten sie intakt bleiben. *Frank* meint, dass sie wie die Vasodilatatoren der hintern Rückenmarkswurzeln im Ganglion gar nicht unterbrochen würden. Ein anatomischer Beweis dafür liegt nicht vor.

Der Einwand *Spiegel*'s, dass *Boeke* (Int. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. 28, 1911) und schon früher *Bremer* (Arch. f. Mikrosk. Anat. 21, 1882) eine Verbindung der akzessorischen Endösen bzw. Nervenfasern mit dem Gefässnervenplexus gefunden habe, ist kein Einwand. Es würde dies doch nicht ausschliessen, dass neben der willkürlich-motorischen noch eine andere Innervation der Muskelfasern vorkommt.

Dass diese kranial autonomen Nerven zum Parasympathikus zu rechnen seien, ist wohl kein ganz aus der Luft gegriffener Schluss. Denn wenn einmal eine autonome Innervation der Muskulatur festgestellt werden konnte und ausserdem zwei verschiedene Arten autonomer Fasern nachgewiesen sind, deren eine sicher aus dem Sympathikus stammt, so liegt es auf der Hand, die andere dem Parasympathikus zuzurechnen. Dazu kommt, dass die aus dem Hirnstamm kommenden Fasern, welche das Ganglion ciliare passieren, seit altersher als parasympathische angesprochen werden. Das pharmakologische Verhalten der betreffenden Muskelnerven scheint allerdings nicht geprüft zu sein. Ich möchte den Nachweis einer parasympathischen Innervation von Zungen- und Augenmuskulatur trotzdem für erbracht halten. Für die Innervation der Skelettmuskulatur durch den Parasympathikus spricht sehr das *Sherrington*'sche Phänomen mit seinen pharmakologischen Varianten. Man darf demnach wohl vermuten, dass die Muskeln durchgehends dreifach innerviert sind, da ja die sympathische Innervation der Skelettmuskulatur zweifellos erwiesen wurde (1—4, ref. *Metzner* 29).

Spiegel hat auch gegen die *Frank*'sche Theorie eingewendet, dass nach Durchschneidung der Hinterwurzeln des Rückenmarks die Exstirpation des einen Labyrinths keine Differenz in der Haltung der Extremitäten ergebe, d. h. keinen Ausfall „des nach *Frank* durch die Hinterwurzeln geleiteten Labyrinthtonus", was *Frank* übrigens nicht behauptet. Indem er den Labyrinthtonus *(Ewald)* als Paradigma des Tonus nimmt, um ihn schliesslich zu dem eigentlichen Muskeltonus zu erheben, verfällt er in denselben Fehler der Einseitigkeit wie *Frank*, der als Muskeltonus den durch das antagonistische Spiel des autonomen Nervensystems erzeugten Tonus bezeichnet. *Spiegel* beweist damit nur, dass der Labyrinthtonus weder durch die Hinterwurzeln peripher geleitet wird, noch durch zentripetale Reize via sensible Wurzeln ausgelöst wird. Man kann sich jedoch leicht vorstellen, dass es ausser diesem Labyrinthtonus den *Frank*'schen Tonus gibt. Ausserdem versuchte *Spiegel* aus Spannungskurven verschieden belasteter Muskeln *Frank* zu widerlegen; dieser hatte jedoch seinen Tonus als nicht reflektorischer Art definiert, während *Spiegel* zum Schluss kommt, dass der „Spannungstonus" reflektorisch bedingt sei. Damit fällt der Einwand dahin.

4. Wirkung des Ausfalls der parasympathischen Innervation auf den Muskel.

Von einem ganz anderen Standpunkt aus kam nun der japanische Forscher *Ken Kuré* zur Vermutung einer parasympathischen Innervation der Extremitätenmuskulatur. Nachdem er gezeigt hatte, dass das Krankheitsbild der progressiven Muskeldystrophie abhängig ist vom Ausfall der sympathischen Innervation der Muskeln, was auch *Bramwell* (36) schon vermutete und von *Hitzig* in einem Fall gefunden worden war, versuchte er den Einfluss der parasympathischen Nerven festzustellen.

Als die ausschlaggebenden Faktoren für die Annahme einer Muskeldystrophie wurde betrachtet das histologische Bild: Grosse Dickendifferenz der Muskelfasern, atrophische und dazwischen hypertrophe, die besonders charakteristisch sind; Abrundung der Fasern (normalerweise sind sie polygonal und liegen eine dicht an der andern); daneben Vakuolen in den Fasern, Vermehrung des Bindegewebes: das Bild,

wie es *Erb* (35) typisch nannte. Dass das histologische Bild absolut pathognomon ist, geht auch hervor aus den Untersuchungen *Rosin*'s (zit. nach *Kuré*). Es fehlt nur die Fettdurchwachsung, die auch klinisch oft ausbleibt und wahrscheinlich überhaupt nicht direkt von der Ursache der Dystrophia musculorum progressiva abhängig ist *(Bramwell* l. c.*)*. Die völlige Atrophie im Spätstadium ist vermutlich auch ein sekundäres Symptom (l. c.).

Wenn nämlich ein Grenzstrang (am Hund) entfernt wird, so kann in der entsprechenden Hinterbeinmuskulatur eine typische Muskeldystrophie entstehen (32—34), in geringerem Masse auch auf der Gegenseite, was auf Kreuzung der sympathischen Nerven weist. Wesentlich beschleunigt und häufiger wird deren Auftreten nach Durchtrennen der entsprechenden hinteren Wurzeln des Rückenmarks. Hier waren nämlich befallen drei von vier Tieren gegen eins von vier bei isolierter Grenzstrangexstirpation, bei wesentlich kürzerer Zeit, was *Kuré* zuerst als Ausfall der propriozeptiven reflektorischen Beeinflussung der Muskelfasern deutete. Wenn man die *Frank*'sche Hypothese kennt, ist es naheliegend, einen Ausfall der parasympathischen Innervation zu postulieren. Dies tat *Kuré* auch in einer späteren Arbeit (37), besonders da er feststellen konnte, dass auch die Ausschaltung rein parasympathischer Fasern zum Bild der progressiven Muskeldystrophie führen kann. In einer ersten Versuchsreihe liess er durch *Imagawa* (38) den N. lingualis oder besser wegen der Erhaltung der Zungensensibilität die Chorda tympani durchschneiden. Es liess sich zeigen, dass das Durchschneiden der Chorda tympani in einigen (2 von 4 nach 27 und 65 Tagen) Fällen die charakteristischen histologischen Zeichen der Muskeldystrophie ergibt (dasselbe Bild erhielt man nach Exstirpation des Halssympathikus am Hund: 1 von 3 Versuchen nach 57 Tagen; nicht dagegen am Kaninchen). Ausschalten von sympathischer und parasympathischer Innervation ergab deutliche Atrophie der Zunge (nach 65 Tagen makroskopisch einwandfrei), die stärker war als bei isolierter Durchschneidung der Chorda. In einem Fall ergab sich ausserdem dystrophische Veränderung der Zungenmuskeln; in den andern nur Andeutung: Bindegewebsvermehrung; *Bramwell* tritt für deren Abhängigkeit vom sympathischen System ein (36). Durchschneidung von N. hypoglossus und N. lingualis beschleunigt gegenüber der einfachen Durchtrennung des Hypoglossus die Atrophie der Zunge sehr. Nach Durchschneidung des N. hypoglossus, der die zerebrospinalen und sympathischen Fasern enthält, erfolgt auch nach langer Zeit keine hochgradige Atrophie. Es ist nirgends ausgesprochen, scheint aber aus den Arbeiten von *Kuré* und seinen Mitarbeitern hervorzugehen, dass Durchtrennung des motorischen Nervs allein nur einfache Atrophie verursacht und nur dieses und der autonomen Nerven eine numerische, degenerative Atrophie und vollständige Degeneration des Muskels zur Folge hat.

In analoger Weise untersuchte *Sunaga* (39) in einer zweiten Versuchsreihe das Verhalten der Augenmuskulatur bei Ausschaltung der parasympathischen Innervation. Dies erzielte er durch Exstirpation des Ganglion ciliare, wobei allerdings auch die jenes durchlaufenden sympathischen Nerven mitbetroffen werden. Schon nach zwei Wochen waren die Zeichen der Dystrophia musculorum progressiva festzustellen, charakteristisch ausgeprägt fand man sie 23 Tage nach der Operation. Gleichzeitige Durchschneidung des Okulomotoriusstammes dagegen ergab totale Atrophie der Muskeln, abgesehen von Obliquus superior und Rectus externus. Einfache Durchschneidung des Oculomotorius bewirkt viel geringgradigere Atrophie (vergleiche das oben gesagte).

Bei einfacher Exstirpation des Halssympathikus wurde ebenfalls das Bild der Muskeldystrophie erzeugt, dagegen nur inkonstant und in viel geringerm Grad als nach Exstirpation des Ganglion ciliare und in deutlicher Ausbildung erst nach etwa doppelt so langer Zeit wie nach solcher. Das Auftreten nach Halssympathikusexstirpation bestätigte sich auch bei der Untersuchung von Patienten, an welchen dieser Eingriff aus therapeutischen Gründen ausgeführt worden war (33, 34). Es lässt das experimentelle Resultat wohl keine andere Annahme zu, als die, dass den parasympathischen Nervenfasern ein wesentlicher Anteil an der Ausbildung der Muskeldystrophie zuzuschreiben ist.

Wie auch beim Auftreten der Dystrophie nach Durchschneiden der Chorda tritt hier, d. h. nach der Exstirpation des Ziliarganglions die Frage auf, ob diese durch Ausfall eines direkten „trophischen" Einflusses oder durch indirekte Gefässwirkung entsteht. *Sunaga* schreibt: „Die Tatsache, dass die Ausschaltung der sympathischen oder der parasympathischen Innervation im gleichen Sinn Atrophie fördernd oder Dystrophie bildend wirkt, zeigt uns, dass es sich wohl um direkten trophischen Einfluss auf die Muskeln handelt, um so mehr, weil von *Boeke* histologisch bestätigt ist, dass die äussern Augenmuskeln von postganglionären Fasern des Ganglion ciliare versorgt sind." Der Nachweis einer autonomen Innervation unterstützt in der Tat die Ansicht von der grösseren Wahrscheinlichkeit des direkten trophischen Einflusses. Allein wenn man daneben das Auftreten von Knochenatrophie und Hypertrophie bei der Muskeldystrophie sieht (Lit. *Bramwell*), d.h. den weitgehenden „trophischen" Einfluss an einem Gewebe, das doch vermutlich keine eigene Innervation besitzt, so beginnt man an der direkten Nervenwirkung zu zweifeln. Ich möchte damit nicht sagen, dass ich einen wahren trophischen Einfluss für vollkommen ausgeschlossen halte. Dafür scheint mir zu sprechen, dass die atrophischen und hypertrophen Muskelfasern völlig regellos im proliferierten Bindegewebe liegen, wenigstens nach dem Eindruck der Bilder *Kuré*'s zu urteilen. Bei Gefässwirkung schiene mir eine gewisse Gruppierung wahrscheinlicher.

Der Einfluss der Durchtrennung der Hinterwurzeln der Spinalnerven auf die Entstehung von Muskeldystrophie ist schwierig zu beurteilen. Zweifellos beschleunigte und häufte diese Operation das Auftreten der Affektion beträchtlich, so dass es fast den Anschein hat, dass sie wichtiger als die Entfernung des Bauchsympathikus ist. Zwar sind die gelungenen Experimente an Zahl noch zu gering für ein definitives Urteil.

Leider ist auch nicht angegeben, ob die „intradurale" Hinterwurzelexstirpation mit oder ohne Schädigung des Spinalganglions geschah, was in bezug auf die *Frank*'sche Hypothese wichtig zu wissen wäre. Es ist ja z. B. denkbar, dass der eine negative Fall auf Trennung zentral vom Spinalganglion beruhen könnte, wenn auch andererseits *Kuré* angibt, dass einfache Hinterwurzeldurchschneidung in Kontrollversuchen, die hier doch wahrscheinlich in derselben Weise wie bei den gelungenen Experimenten aufgeführt wurde, keine Dystrophie zeitigte. Histologische Untersuchungen der Hinterwurzeln liegen leider nicht vor. Die Verhältnisse sind jedenfalls noch unklar. Es scheint, dass vielleicht die Ausschaltung der autonomen Innervation überhaupt nur eine der Bedingungen zum Zustandekommen der Dystrophia musculorum progressiva ist.

Dass auch die Ausschaltung parasympathischer Nerven allein eine Muskeldystrophie bewirken kann, zeigen die Versuche an der Chorda tympani. Diejenigen an den Augenmuskeln weisen etwa dasselbe Verhalten auf. Der tropische Einfluss der parasympathischen Innervation erscheint deutlich stärker als der sympathische. Jener konnte allerdings an der Augenmuskulatur nur in gemeinsamer Ausschaltung auch des Sympathikus geprüft werden, dagegen einwandfrei nach Chordadurchschneidung. Sie zeitigt konstanteres Auftreten von Muskeldystrophie als Folge, als Exstirpation des Halssympathikus. Dasselbe Überwiegen des Parasympathikus demonstriert auch die verzögernde bezw. hemmende Wirkung der parasympathischen Nerven auf die Muskeldystrophie.

Die Ursache für die Konstanz des Auftretens der Dystrophie an den Augenmuskeln, welche mit dem Verhalten an der Zunge und an den Skelettmuskeln kontrastiert, ist noch ungeklärt. *Sunaga* vermutet eine spezifische lokale Disposition, indem er eine besonders starke autonom-tonische Innervation der Augenmuskeln voraussetzt, welche eine besondere Empfindlichkeit für den Ausfall dieser erklären soll. Wie *Kuré* und seine Mitarbeiter überhaupt als Regel annehmen, dass bei der Muskeldystrophie die stärker autonom innervierten Muskeln früher und intensiver befallen werden. Dem widerspricht allerdings scheinbar die Tatsache, dass die Augenmuskeln in den klinischen Fällen von Muskeldystrophie selten befallen sind. Auf eine analoge Ausnahme macht *Sunaga* selbst aufmerksam. In zwei von *Kuré* (32, II. Mitt.) beschriebenen Fällen war das Zwerchfell und die Interkostalmuskulatur von dystropher Veränderung verschont, während sie doch solche erwarten liessen, da sie besonders stark autonom innerviert sind *(Shimbo* 40 und *Hatano* 41*)*. Die Ansicht, dass es hauptsächlich die Tonusmuskeln sind, welche von der Dystrophie affiziert werden — *Kuré* ist Befürworter der Meinung, dass die autonome Innervation eine Tonusinnervation ist — wird nicht allein von den japanischen Forschern vertreten. So macht *Bramwell* (36) darauf aufmerksam, dass diejenigen Muskelgruppen, die wir im klinischen Bild der Muskeldystrophie beteiligt sehen z. B. der Schultergürtel, eine spezielle passive Halte- und Tragfunktion auszuüben haben, während die, welche gesund bleiben — die Vorderarm- und Hand-

muskeln — mehr zu aktiven willkürlichen Bewegungen dienen. Von *Shimbo* und *Hatano* (l. c.) wurde nun eine sehr reichliche Versorgung mit sympathischen Fasern in den Muskelnerven, welche Muskeln der erstern Gruppe innervieren, gefunden, während nur wenige sympathische Fasern zu finden waren in den Rami musculares für den M. pollicis brevis und die Mm. lumbricales. Es scheint also ein gewisser Zusammenhang zwischen „tonischer" Muskelfunktion und autonomer Innervation zu bestehen. Es erhebt sich hier die Frage: wurde ein solcher autonomer und speziell ein parasympathischer Muskeltonus gefunden? Auf diese Frage soll nur eingetreten werden, soweit sie klinisches Interesse hat.

5. Der parasympathische Muskeltonus.

E. Frank (6) behauptete, dass der Parasympathikus tonussteigernd wirke und der Sympathikus antagonistisch, also tonusvermindernd.

Er stützte sich hierbei darauf, dass er mit Pilokarpin, Physostigmin, Acetylcholin eine langsame „tonische" Kontraktion an motorisch entnervten Muskeln erzeugen konnte, während diese durch Adrenalin gelöst wurde. Diesen Effekt konnte *Van Rynberk* (16, 17) nicht feststellen, welchem Ergebnis *Frank* widerspricht. Er findet Unterstützung bei *Schäffer* (54). Nach *Kuré* und *Shinosaki* (42) kommt die tonussteigernde Wirkung des Adrenalins erst nach längerer Zeit, nach 30 bis 40 Minuten, zustande, weshalb *Frank*, der nur kurze Zeit beobachtete, zu einem falschen Resultat gekommen sei. Es bestätigt *Kuré*'s Publikation den Versuch *Rynberk*'s, welcher Autor im *Vulpian-Heidenhain*'schen Phänomen eine Gefässwirkung vermutete, den Einfluss des Adrenalins deshalb untersuchte und unerwarteterweise ein Deutlicherwerden der tonischen Zungenkontraktion sah. Dies spreche für positiven Einfluss des Sympathikus auf den Muskeltonus.

Man sieht, dass sich *Frank* und *Kuré* in einem — da *Frank* den Muskeltonus als das Spiel der Antagonisten Sympathikus und Parasympathikus definiert — grundlegenden Punkte widersprechen. Als Stütze seiner Ansicht nimmt *Kuré* in Anspruch einen Aufsatz von *Antonio Gasbarrini* und *Francesco Flarer* (43) und abgesehen hievon seine Erfahrungen bei Muskeldystrophie. Er zitiert Fälle von therapeutischer Halssympathikusexstirpation, die Muskeldystrophie zur Folge hatten (33, 34, 49). Die Patienten fühlten eine Schwäche in den betreffenden Muskeln, Bewegungen waren nur mit gewisser Kraftanstrengung auszuführen, sie zeigten rasches Auftreten von Ermüdungsgefühl. Objektiv war festzustellen eine Atonie der affizierten Muskeln, eine gewisse Atrophie war unzweifelhaft, die Sehnenreflexe waren herabgesetzt. *Kuré* und *Tsuji* deuten die Symptome als Verringerung des Muskeltonus infolge Ausfalls der Sympathikuswirkung. Die beschriebenen Symptome lassen sich jedoch meines Erachtens genügend mit der Atrophie der Muskeln erklären, zum Teil vielleicht auch auf Turgoranomalie infolge der Störung der Zirkulationsverhältnisse zurückführen. Einzig ein Fall von *Harttung*, den die genannten Autoren beschreiben, bildet möglicherweise eine Ausnahme: ein Patient klagte schon einige Tage nach dem Eingriff über Schwäche im Arm der operierten Seite. In diesem Zusammenhang zu nennen wäre auch der Befund, dass durch Adrenalin der Tonus bei Tabikern verstärkt, d. h. die Hypotonie gebessert werde (48, 49).

Ist nun die weitere Annahme *Frank*'s, dass der Muskeltonus sich dadurch auszeichnet, dass weder Aktionsstrom noch Glykogenverbrauch, noch Wärmebildung nachzuweisen sei, erfüllt?

Als prägnante Tonusbeispiele zitiert er, wie bereits eingangs erwähnt, die Tetanusstarre und die decerebrate rigidity von *Sherrington*, welch letztere er identifiziert mit

dem klinischen Bild des Parkinsonismus. Dass die früheren Untersucher, auf die sich *Frank* beruft, nun allerdings in den angeführten Beispielen keinen oszillierenden Aktionsstrom finden konnten, während dies in der Folge besonders *Hansen*, *Hoffmann* und *Weizsäcker* gelang (7, Literatur bei *Seiler* 8), ist schon dort gesagt. Ebenso dass die Angaben über den Energieumsatz in der Literatur nicht eindeutig sind (l. c.). *Kuré* gibt an, dass sowohl die sympathische wie die parasympathische Tonusfunktion des Muskels ohne diskontinuierlichen Aktionsstrom verlaufe (42). *Fujita* konnte keinen solchen nachweisen am Zwerchfell des Kaninchens bei Injektion von Pilokarpin, nach Durchschneidung der motorischen Wurzeln des Phrenikus. Pilokarpin bewirkt bei Parkinsonismus keine Verstärkung des bestehenden Aktionsstroms. *Riesser* und *Steinhausen* fanden die Acetylcholin-Kontraktion des Muskels von einer einfachen langgezogenen Potentialschwankung begleitet (44), welche sie mit der von glatten Muskeln vergleichen; Oszillationen sahen sie nie, während *Neergard* (45) die Kontraktion ohne Potentialschwankung ablaufen sah (abgesehen von kleinern Potentialstössen, die auf fibrilläre Zuckungen bezogen wurden). Als Unterschied in der Wirkung von sympathischer und parasympathischer Innervation gibt *Kuré* an (42, 46, 53), dass der Sympathikotonus eine Kreatininvermehrung im Muskel bzw. Vermehrung der Kreatininmenge im Urin zur Folge habe, hingegen der Parasympathikus nicht in dieser Art wirke. Kreatinin ist vermindert nach Pilokarpininjektionen, bei Atropin vermehrt, was sich nach *Kuré* auch durch Einfluss auf die Schweißsekretion erklären liesse, so dass eine direkte Wirkung der zwei letzteren auf den Kreatininstoffwechsel nicht zu bestehen braucht. Damit lebt die Kontroverse über das Verhältnis von Muskeltonus und Kreatininstoffwechsel in anderer Form wieder auf (Lit. 18, 29).

Frank und *Nothmann* (47) führen weiterhin als Beweismittel für ihre Tonustheorie die Angabe ins Feld, dass die parasympathischen Gifte auf die Erregbarkeit des Muskels wirken. Skopolamin schwächt die Entstehung des idiomuskulären Wulstes, während Physostigmin sie verstärkt oder auslöst. Die direkte und indirekte faradische Erregbarkeit bleibe unbeeinflusst, dagegen werde die galvanische gesteigert. Dazu passt gut die Feststellung *Matsuura*'s (52a), dass die Ausschaltung nur der motorischen Innervation Entartungsreaktion zur Folge hat, dagegen die der autonomen nur Herabsetzung der Erregbarkeit (z. B. bei Muskeldystrophie). Nach *Rogowicz* ist die Erregbarkeit des Muskels gesteigert im Zustand der „pseudomotorischen" Kontraktion. Adrenalin steigert sie wie Physostigmin *(Tsuji* 52b*)*. Wir konstatieren, dass tonische Kontraktionen jeder Art die Erregbarkeit des Muskels steigern.

Die angeführten Angaben über die Beeinflussung der Muskelerregbarkeit berühren sich mit solchen von *Kuré*, der zur Ansicht gelangte, dass die Sehnenreflexe eine Funktion des Muskeltonus seien (46) und Bestehen eines Muskeltonus Bedingung für das Vorhandensein der Reflexe. So gibt er an, dass bei Pyramidenläsionen ein gesteigerter Sympathikotonus bestehe (bzw. erhöhte Kreatinintagesausscheidung) und infolgedessen gesteigerte Reflexe. Adrenalin steigert Tonus und Reflexe z. B. bei Tabes und Kreatininausscheidung; Pseudoklonus geht in echten Fussklonus über. Bei Paralysis agitans findet *Kuré* wohl erhöhte Rigidität, aber keinen erhöhten Sympathikotonus: d. h. keine Kreatininvermehrung. Pilokarpin steigert bei Parkinsonismus Sehnenreflexe, Tremor und fibrilläre Zuckungen, ebenso Adrenalin, durch Atropin und Skopolamin werden sie gehemmt, was auch *Frank* betont. Bei Dystrophia musculorum progressiva können Pilokarpin und Atropin den Muskeltonus und die Sehnenreflexe positiv bzw. negativ beeinflussen, während Adrenalin dies fast regelmässig tut (50). An sympathikotomierten Muskeln ist nie ein Einfluss der erstern, dagegen stets eine Steigerung durch Adrenalin zu beobachten.

Wie soll man sich nun die Wirkung des Pilokarpins und des noch stärker wirkenden Adrenalins auf die Reflexe vorstellen? Möglich wäre eine rein mechanische, durch Tonisierung der Muskulatur. Dann würden die genannten Pharmaka auf dem Umweg über die autonome Innervation ihren Einfluss ausüben. *Popper* (67) sucht dies wahrscheinlich zu machen. Er erwähnt, dass schon *Schmidt* die vorliegende Adrenalinwirkung erzeugte und weist auf die Verstärkung des Patellarreflexes durch Hustenlassen, durch die *Jendrassik*'sche Prüfmethode und andere Mittel. Er glaubt, dass alle diese ihren verstärkenden Einfluss durch Tonisierung der Muskeln ausüben, und jene höchst wahrscheinlich auf dem Umweg über das autonome Nervensystem. Möglich wäre zwar auch, wie er zugibt, eine Beeinflussung durch Änderung der Zirkulation (Blutdrucksteigerung; CO_2-Konzentration).

Dass tatsächlich die Sehnenreflexe nicht nur abhängig sind von einer einfachen spinalen propriozeptiven Reflexbahn, zeigen auch die Befunde bei Ausschaltung höherer Teile des Zentralnervensystems (V. 59). Was am meisten hier interessiert, ist, dass das Striatum, das doch als Zentrum des Parasympathikus angesehen wird, nicht unbeteiligt ist. Nach Dezerebrierung wird der Patellarreflex nach *Serrington* (zit. nach *Riesser* 68) tonisch; dasselbe sehen wir bei Chorea; nach Hinterwurzel-Durchtrennung der Rückenmarksnerven zeigt er wieder die gewöhnliche klonische Form. Nach *Riesser* gibt *Sherrington* zu, dass der Patellarreflex vielleicht zum Teil sympathischer Leitung unterliege. Ich würde eher eine Störung der reciprocal innervation vermuten.

Adrenalin verzögert immer den Eintritt der Ermüdung bei Dystrophie der Muskeln, Pilokarpin wirkt nur schwach, Atropin überhaupt nicht; an sympathikotomierten Muskeln ist das Verhalten dasselbe, doch ist die Wirkung von Pilokarpin an dystrophen Muskeln ausgesprochener. Im allgemeinen ist nach *Kuré* der Einfluss der sympathikotropen Mittel deutlicher, was darauf hinweise, dass der Sympathikotonus intensiver sei als der parasympathische. Bei Ausfall des Sympathikotonus finde auch keine Kompensation höheren Grades durch den Parasympathikus statt. Einzig die fibrillären Zuckungen scheinen diesem stärker zu unterstehen .*Kuré* spricht allein Parkinsonismus und Paramyoklonus einen stärkern parasympathischen Tonus zu, wegen der Wirkung von Skopolamin und Atropin auf deren Hauptsymptome: der einzige Punkt, in dem *Frank* und *Kuré* übereinstimmen. Einen gesteigerten parasympathischen Tonus glaubt *Kuré* ausserdem in einem Fall von Fazialiskontraktur gefunden zu haben (49), die sich durch Skopolamin mildern liess.

Die Feststellungen über den autonomen Muskeltonus sind nur schwer zusammenzubringen. Ist überhaupt die Annahme eines solchen gerechtfertigt? Der Schluss, dass dem autonomen Nervensystem der Muskeltonus unterstehe — als statische Dauerinnervation, wie ihn *Kuré* allem Anschein nach auffasst — weil die elektrische Reizung der autonomen Nerven oder eine solche durch pharmakodyname Aequivalente eine „tonische" Muskelkontraktion auslöst, ist keineswegs haltbar. Eher dafür sprechen würde die Feststellung *Kuré*'s einer gesteigerten Kreatininausscheidung bei Pyramidenläsion, wenn deren Zurückführung auf gesteigerten Sympathikotonus als zu Recht bestehend anzusehen ist. Leider liegen noch keine Bestätigungen von anderer Seite vor. Dasselbe gälte, wenn die Steigerung bezw. Herabsetzung der Sehnenreflexe als einzig vom autonomen

Muskeltonus abhängig anerkannt wäre. Dass die Ergebnisse an Patienten mit Halssympathikusexstirpation auch nicht ohne weiteres für autonomen Tonus sprechen, wurde erwähnt.

Entsprechendes hätte vielleicht für die nicht genauer geschilderten Erfolge an Hypertonikern zu gelten (49). Auch fällt mir auf, dass sich die Steigerung des postulierten autonomen Tonus bei spastischen Hemiplegikern nicht im geringsten an die „tonisch" innervierten Muskeln, also die bei Dystrophie affizierten hält, sondern wie die Untersuchungen von *Wernicke* und *Mann* zeigten, an bestimmte Muskelgruppen mit ausgesprochener funktioneller Zusammengehörigkeit. So bleiben meist gelähmt bei Hemiplegikern der Serratus ant., die Rhomboidei, der untere Teil des Trapezius, Muskeln, die bei Dystrophie beteiligt, demnach stärkere autonome Innervation besitzen und also hier eine Kontraktur aufweisen sollten. Dies spricht gewiss nicht für autonomen Muskeltonus bei Pyramidenläsion, abgesehen vom Nachweis von oszillierendem Aktionsstrom durch *Weizsäcker* (zit. nach *Krehl* 59). Möglich wäre natürlich noch, dass der autonome Tonus nebenbei gesteigert ist. — Sind die Beobachtungen an hypotonischen Tabikern beweisender? Ich weiss nicht, ob Fälle von Kombination von Tabes mit Muskeldystrophie beschrieben sind. Jedenfalls scheint mir, sollten sie etwas ganz Alltägliches sein, wenn die tabische Hypotonie nur auf Ausfall der sympathischen Innervation beruhen würde. Allerdings sind „trophische" Knochenstörungen nichts Seltenes, aber es ist auch nicht bewiesen, dass sie vom Sympathikus abhängig sind. Mit diesen Einwänden möchte ich nur sagen, dass mir eine genügende Sicherheit der klinischen Beobachtungen, die für autonomen Muskeltonus sprechen sollen, noch fehlt.

Auf die Sarkoplasmatheorie des Tonus von *Bottazzi*, deren Anhänger *Frank* ist, einzugehen, würde zu weit ab vom vorliegenden Thema führen. Das Interesse daran ist in diesem Zusammenhang auch nur ein sekundäres.

6. Parkinsonismus und parasympathische Innervation.

Darf der Parkinsonismus, oder die Enthirnungsstarre, einer Steigerung des parasympathischen Muskeltonus gleichgesetzt werden, wie *Frank* dies tat (5, 6, 19)? Als Beweis für seine Ansicht führt er an, dass Skopolamin und Atropin die Starre aufheben können. Ferner, dass man durch Injektion von Physostigmin eine dem Parkinsonismus ganz gleiche Starre erzeugen könne (s. Einleitung).

Kuré nimmt wohl an, wie oben bemerkt, dass bei Parkinsonismus der parasympathische Tonus gesteigert sei — wegen der Skopolaminwirkung —, dass die Starre jedoch nicht allein durch diesen bedingt sei, da sich ein Aktionsstrom von kleiner Amplitude nachweisen liess (42); wie er ihn für den „motorisch-zerebrospinalen Tonus" als charakteristisch geschildert hat, während der parasympathische Tonus ohne Aktionsstrom ablaufe. Denselben Befund in bezug auf Parkinsonismus erhoben *Hansen*, *Hoffmann* und *Weizsäcker* (7).

Seiler (8) kommt in seiner Arbeit über den Muskeltonus zum Schluss, dass sich der Tonus vom Tetanus des Muskels darin zu unterscheiden scheine, dass die Frequenz der Potentialschwankungen des Aktionsstroms bis auf das Doppelte gesteigert, die Amplitude aber verkleinert ist gegenüber dem Tetanus. Es wäre nicht unwahrscheinlich, dass er damit das Aktionsstrombild derselben extrapyramidalen Muskelinnervation gezeichnet hat.

Wie *Frank* speziell den Rigor des Parkinsonismus als Tonusphänomen ansieht, ihn als Ausdruck einer durch den Parasympathikus ausgelösten sarkoplasmatischen Rigidität betrachtet, ist *Camillo Negro* (55) in bezug auf die Pathogenese des von ihm entdeckten „Zahnradphänomens" derselben Ansicht. Zum gleichen Schluss kommt *Novoa Santos*, der dasselbe Phänomen beschreibt (56, cit. nach *Bing* 57). Er glaubt annehmen zu dürfen, dass durch Ausfall des Striatums und des Hypothalamus der parasympathische Tonus in gleicher Weise gesteigert werde, wie der spinale bei Affektion der Pyramidenbahn und bezeichnet in Analogie zum Patellarklonus das Zahnradphänomen als Klonus des parasympathisch innervierten Muskelanteils. Er gründet wie die genannten Autoren seine Hypothese auf das Verhalten der parasympathischen Lähmungsgifte zum angeführten Symptom.

Westphal (58) publizierte einen Fall von Kombination der zwei zum Teil auf Störung der parasympathischen Innervation zurückgeführten Krankheitsbilder, von Dystrophia musculorum progressiva mit extrapyramidalem Symptomenkomplex. Er wollte diese Kombination beider Krankheiten dadurch erklären, dass er die zwei so verschiedenartigen Syndrome gleichzeitig auf Läsion des Zwischenhirns zurückführt. Im letzteren vermutet er die Lokalisation eines autonomen Zentrums. *Kuré* (37) bemerkt dazu, dass er sich wohl das parasympathische Zentrum im Zwischenhirn denke, speziell im Hypothalamus, das sympathische jedoch auf Grund seiner Experimente (63, 64, 65) im Kleinhirn. Der Gedanke an Lokalisation eines parasympathischen Zentrums im Hypothalamus findet sich schon bei *Frank*. Er macht darauf aufmerksam, dass dort verschiedene vegetative Zentren festgestellt sind (5 und *Krehl* 59) und dass die Verbindung vom Striatum zu den Kernen des Hypothalamus, die Ansa lenticularis, bei *Parkinson*'scher Krankheit zerstört gefunden wurde. Besonders findet sich dort ein Zentrum der Wärmeregulation. Wenn es zerstört ist, beobachtet man kein Kältezittern der Muskeln mehr. Dass die Muskeln ein hauptsächlicher Ort der Wärmeregulation sind, ist bekannt (60). Eine Verbindung vom Zwischenhirnboden zu der Muskulatur ist demnach nicht ganz unwahrscheinlich.

Nun zur Kritik der aufgestellten Theorien. Darf der Parkinsonismus als gesteigerter parasympathischer Tonus der Skelettmuskeln aufgefasst werden, weil er durch Skopolamin gelindert wird? Man kann nicht leugnen, dass der Angriffspunkt des Skopolamins auch bei mesencephalen Motilitätsstörungen ein peripherer sein kann, zumal wir im vorhergehenden ein zweifellos direkte Muskelwirkung des Skopolamins geschildert haben. Doch wird im allgemeinen eine zentrale Wirkungsweise vorausgesetzt. Diese Ansicht scheint mehr intuitiver Natur zu sein als experimentell begründet. *Gottlieb* (51) schreibt ziemlich vage: Der Angriffspunkt liegt nicht in den Zentren für die Auffassung der Sinneseindrücke, sondern das Skopolamin räumt in erster Linie eine Erregung motorischer Zentren weg. Die Patienten zeigen zuerst nach Eintritt der Wirkung eine Erschlaffung der Muskulatur und die motorische Unruhe hört auf. — Die geschilderte Wirkung auf die Muskulatur könnte völlig oder doch zum Teil auf peripherem Einfluss beruhen. Die Ansicht von der zentralen Angriffsart des Skopolamins findet

eine Stütze darin, wie *Bing* (57) bemerkt, dass die Tinctura veratri viridis ebenfalls wie Skopolamin beruhigend wirkt auf das Pallidumsyndrom, im Gegensatz zum Verhalten am Muskel, wo es zu Folge der Meinung *Bottazzi*'s und seiner Anhänger eine typische „tonisch-sarkoplasmatische Zuckung" erzeugt. Dasselbe darf wohl für Nikotin gesagt werden, das in neuerer Zeit therapeutisch verwendet wird. Zu der von *Frank* betonten Ähnlichkeit des Parkinsonismus mit der Physostigminstarre ist zu sagen, dass die letztere ein rein peripherer Erregungsvorgang ist (51).

Ob der parasympathische Tonus, wie *Kuré* will, gleichzeitig mit dem extrapyramidalen bei Paralysis agitans gesteigert ist, lässt sich in Beurteilung der Wirkung des Skopolamins nicht beweisen, wegen der nicht einwandfrei geklärten therapeutischen Angriffsweise desselben. Doch kann dies auch nicht ausgeschlossen werden.

Was das für das amyostatische Syndrom so überaus charakteristische Zahnradphänomen betrifft, so macht es *Bing* (l. c.) sehr wahrscheinlich, dass es bedingt ist durch Störung der antagonistischen Koordination im Sinne der *Sherrington*'schen reciprocal innervation, vornehmlich als Störung der Antagonisten-Dekontraktion.

Zusammenfassend wäre zur Paralysis agitans zu sagen, dass eine Auslegung als isolierte Steigerung des parasympathischen Muskeltonus auf verschiedene Schwierigkeiten stösst. Auf die Wirkung des Skopolamins allein kann sie sich nicht stützen. Dass ein gesteigerter parasympathischer Tonus mit im Spiel ist, darf nicht ohne weiteres bestritten werden, dass er jedoch nicht die alleinige Ursache des Pallidumsyndroms ist, darf daraus geschlossen werden, dass zweifellos ein rascher Aktionsstrom mit kleiner Amplitude nachgewiesen ist. Dieser wurde von *Kuré* als charakteristisch angesehen für seinen „zerebrospinal-motorischen" Tonus, den er mit dem extrapyramidalen identifiziert.

Endlich scheint mir der Fall *Westphal*'s eher gegen Steigerung des parasympathischen Tonus zu sprechen, da bei der mit dem Pallidumsyndrom gemeinsam auftretenden Muskeldystrophie ein ursächlicher Ausfall der parasympathischen Innervation nachgewiesen worden ist. Man müsste schon annehmen, dass hier nur die sympathische Muskelinnervation ausgefallen war.

7. Andere Krankheitszustände und die parasympathische Muskelinnervation.

Ein anderes Krankheitsbild, das durch Steigerung des parasympathischen Muskeltonus erklärt wurde, ist die Tetanusstarre. Diese wurde von *Fröhlich* und *Meyer* (66) auf einen ähnlichen Zustand wie er an glatter Muskulatur bei Dauerverkürzung gefunden wird, und von *Frank* (6) direkt auf parasympathischen Tonus zurückgeführt. Die Muskeln lieferten keine

Aktionsströme und speicherten Glykogen; jene wurden aber nachgewiesen (7) und gegen die letztere Tatsache der Einwand erhoben, dass das Glykogen während des Verbrauchs ersetzt werden könne (ibid.). Dass der Stoffwechsel gemessen am Sauerstoffverbrauch nicht erhöht ist (59), braucht nicht für Tonus zu sprechen, da das auch hier gefundene Aktionsstrombild mit kleiner Amplitude keine Stoffwechselerhöhung zur Voraussetzung hat (8). Für die *Frank*'sche Ansicht spricht eher, dass Novokaineinspritzung die Tetanusstarre löst, da, wie oben erwähnt, *Frank* die Wirkung des Novokains auf den Angriffspunkt der spezifischen Gifte des autonomen Nervensystems aufgedeckt hat. Ferner wäre für prinzipiell andere, gegenüber der spinal-motorischen Innervation der Tetanusstarre die Tatsache anzuführen, dass die Muskeln auf indirekten Reiz vom Nerv aus oder reflektorisch innerhalb der noch nicht maximalen Dauerverkürzung zucken (57 p. 528, 59 p. 285 ff). Dass die Starre nicht identisch ist mit den reflektorisch ausgelösten Krämpfen, zeigt der „lokale Tetanus" (59) und auch das zweite eingangs zitierte Beispiel von Dissoziation der motorischen und tonischen Muskelfunktionen. Dass die Hinterwurzeldurchtrennung wie Novokaininjektion die Tetanusstarre löst, spricht aber nicht unbedingt für *Frank*; möglich wäre auch, dass damit die afferente Bahn eines striären Reflexes unterbrochen wird. Denn dass die Beteiligung des Gehirns nicht ausser Acht zu lassen ist, zeigt die Störung der Wärmeregulation u. a. *(Krehl* 59*)*.

Ich gehe auch hier mit *Riesser*, welcher die Acetylcholin- und Nikotinkontraktur als der tonischen Kontraktion der glatten Muskeln nahestehend erachtet, einig, wenn er sagt: dass alle bisher beschriebenen pathologischen Dauerverkürzungen nicht mit der einfachen Dauerzuckung der glatten Muskeln vergleichbar, sondern extrapyramidale (?) = tonisch modifizierte Tetani sind. Ob die Myotonia congenita, die *Thomsen*'sche Krankheit, bei der eine Hypertrophie des Sarkoplasma, also des Tonussubtrates von *Bottazzi* festgestellt worden ist, zu einem gesteigerten parasympathischen Tonus in Beziehung steht, ist ebenfalls noch ungeklärt. *Schäffer* (69), ein Anhänger der Plasmatonustheorie, glaubt jeden Nerveneinfluss ablehnen zu dürfen. Er erklärt die Myotonie als reine Anomalie der Muskelzellen. Ein hier nachgewiesener Aktionsstrom von rascher Frequenz mit kleiner Amplitude wird von ihm auf die „tonogone Fibrillentätigkeit" zurückgeführt. Dagegen sieht ihn *Riesser* (68) als extrapyramidales Symptom an und *Jaquet* (70) weist in einem Fall eine Störung der antagonistischen Dekontraktion nach, also der reciprocal innervation, was auch eine Läsion des Mittelhirns nahelegen würde. Gegen diese Annahme spricht sich *Schäffer* aus, der einen von *Stöcker* beschriebenen Fall von *Wilson*'scher Krankheit, die mit myotonischen Erscheinungen begann, als zur echten Myotonie gehörig ablehnt. Nach den oben angeführten Ergebnissen *Kuré*'s würde übrigens die myotonische Reaktion, die nahe Verwandtschaft mit der Entartungsreaktion

zeigt, auf Schwäche der motorischen Innervation weisen. Zu diesem Ergebnis kommen wir auch, wenn wir die von *Jaquet* mit der myotonischen Reaktion in Beziehung gebrachte Nerv-Muskelreaktion des Säuglings vergleichen. Bei Neugeborenen und plötzlich aus dem Winterschlaf erwachenden Tieren (*W. Preyer*: die Seele des Kindes, p. 153, Leipzig 1884) findet man eine langsame Kontraktion mit spasmodischem Charakter, sie erinnert sehr an Entartungsreaktion; die galvanische und faradische Erregbarkeit vom Nerv aus ist herabgesetzt, ebenso die faradische Muskelerregbarkeit, nicht aber die galvanische. Und nach *O. Soltmann* (Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1878 XII) reagieren die Muskeln neugeborener Säuger auf elektrische Reizung mit träger Kontraktion, die einige Zeit nach Öffnung des Stroms persistiert. Die Ähnlichkeit mit *Thomsen*'scher Krankheit ist unverkennbar. Man wird nun kaum annehmen wollen, dass die Muskelzellen des Neugeborenen eine andere Konstitution besitzen als die des sechswöchigen Säuglings. Wenn man die Resultate *Kuré*'s über die Entstehung der Entartungsreaktion in Betracht zieht *(Matsuura* 52a*)*, ist es naheliegend, eine Schwäche der willkürlichen Innervation anzunehmen. Diese ist für den Neonatus ja unstreitbar, da dessen unvollständige Ausbildung des Nervensystems bekannt ist. Denselben Schluss möchte ich für die Myotonie ziehen, und die myotone Reaktion als nichts anderes als „partielle Entartungsreaktion" betrachtet wissen.

Ob striäre Störungen mitbeteiligt sind, möchte ich nicht entscheiden; jedenfalls kommen sie für die myotone Reaktion nicht in Betracht, wie *Schäffer* (l. c.) zeigte. Möglich wäre auch, dass in einzelnen Fällen beginnende striäre Starre myotone Erscheinungen vortäuscht. Warum die Myotoniereaktion nur im Anfang von Bewegungen auftritt, kann ich nicht erklären. Das gegenseitige Verhältnis von motorischem und autonomem Nerveneinfluss ist uns heute noch unbekannt, so dass man sich nur in Vermutungen ergehen kann.

Das vorausgesetzte relative oder absolute Überwiegen des autonomen Nerveneinflusses auf den Muskel, hat, wie man am Beispiel der Myotonie sieht, eine Hypertrophie der Muskelzellen zur Folge. Abgesehen davon findet man Kernvermehrung, Vakuolenbildung in den Muskelfasern, und geringe Bindegewebsproliferation! Die Analogie zur Muskeldystrophie ist frappierend. Aus der Hypertrophie darf man wohl schliessen, dass die einzelnen hypervoluminösen Muskelfasern bei Dystrophia musculorum progressiva ebenfalls auf autonome Hyperfunktion zurückzuführen sind, die vor dem endgültigen Zugrundgehen der betreffenden Nervenfasern auf die Muskeln einwirkt. Dies könnte meines Erachtens vielleicht dafür die Erklärung geben, dass *Kuré* in manchen Fällen von Sympathikusexstirpation keine typische Dystrophie bekam, weil die Operation zu radikal geriet. Übrigens beruht ja die spontan auftretende Muskeldystrophie, mindestens

zum Teil, auf Affektion der sympathischen Zellen des Rückenmarkes, wie man daraus ersehen kann, dass das genannte Krankheitsbild als Komplikation zu typischen Rückenmarkskrankheiten treten kann, wie zu spinaler Muskelatrophie (32, I. und III. Mitt.) und der Myatonia congenita *Oppenheim (Slauck* 71*)*, dann zu Poliomyelitis (36), Syringomyelie.

Ich trete also bei Myotonie für Affektion der Muskelnerven ein, und nicht der Muskelzellen, wie *Schäffer* will. Daraus, dass die myotonische Reaktion bei direkter Reizung des Muskels am deutlichsten ist, glaube ich nicht deren ursächliche Erkrankung annehmen zu müssen. Dasselbe finden wir ja auch bei Entartungsreaktion. Die „reizbare Schwäche" des Tonussubstrates, die *Schäffer* postuliert, würde ich auf die autonomen Nervenfasern bezw. deren Ursprungszellen übertragen. — Für die atrophische Myotonie ist wohl ein langsames Zugrundegehen der motorischen Innervation, also der Vorderhornzellen analog der spinalen Muskelatrophie anzunehmen; wobei es nur zu relativem Überwiegen des autonomen Einflusses kommt[1]).

Zusammenfassung der Ergebnisse
über parasympathische Innervation der Skelettmuskeln.

Der anatomische Nachweis einer parasympathischen Muskelinnervation wurde von *Boeke* zweifellos geliefert an Zunge und Augenmuskeln. An der Extremitätenmuskulatur steht er noch aus, doch wurde aus physiologischen Gründen eine solche wahrscheinlich gemacht. Ebenso stützt die Feststellung des frühern Auftretens und der grösseren Konstanz von Dystrophia musculorum progressiva nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln der Rückenmarksnerven die Forderung einer parasympathischen Innervation der Extremitätenmuskeln, weil an Zungen- und Augenmuskeln sicher festgestellt werden konnte, dass die Muskeldystrophie nur ausgelöst wird durch Ausfall der autonomen Innervierung. Zufolge der genannten Tatsache ist anzunehmen, dass die autonome Innervation einen allerdings in seiner Wirkungsweise nicht näher erkannten trophischen Einfluss auf die Muskulatur hat. Dies wird vor allem auch wahrscheinlich gemacht durch die zweifellose Hemmung, welche der intaktbleibende autonome Nerv auf die Muskelatrophie bei degeneriertem motorischem Nerv hat. — Ob der Parasympathikus mit oder ohne den Sympathikus den Muskeltonus beherrscht, konnte nicht einwandfrei bewiesen werden, ist jedoch auch nicht auszuschliessen. Deshalb kann die Annahme einer Steigerung des vermuteten parasympathischen Tonus als Ursache des *Parkinson*'schen Syndroms nicht auf-

[1]) Diese Ansicht findet Unterstützung durch einen Fall von *Bing* (75, 76), der auch von *Lüssi* publiziert wurde (77). Während sonst bei der Dystrophia (welcher Name besser für die *Erb*'sche Muskeldystrophie reserviert bliebe) myotonica bekanntlich neben quantitativer Herabsetzung der galvanischen und faradischen Erregbarkeit die My. R. gefunden wird, ist hier typische EAR konstatiert worden.

recht erhalten werden. Als alleinige Ursache der spezifischen Krankheitssymptome kann er ohnehin nicht angenommen werden. Für die Tetanusstarre hat dasselbe Geltung. Dass die Myotonia congenita wahrscheinlich auf Anomalie der autonomen Innervation zurückzuführen ist, suchten wir zu beweisen.

Nachtrag.

Ich sehe mich genötigt, auf die Frage der Beziehung von Parkinsonismus und Parasympathikotonus zurückzukommen, da Herr Prof. *Bing*, dessen Freundlichkeit ich das wegen seiner Umstrittenheit interessante Thema verdanke, mich noch auf zwei neuere Arbeiten von *Fedele Negro* hinweist, die sich gegen seine Auffassung des Zahnradphänomens als Störung der reciprocal innervation wenden. Da mir die Beweisführung für die letztere Ansicht und gegen die von *Camillo Negro* entwickelte und von *Fedele Negro* weiter geführte Theorie vom Zahnradphänomen als Klonus des parasympathisch innervierten Muskelanteils nicht absolut stichhaltig, die Myastasietheorie jedoch als die landläufige, besser gestützte Auffassung erschien, so bezeichnete ich sie als sehr wahrscheinlich. Ich führe hier kurz die neueren Gegenbeweise *Negros* an (72, 73).

1. Intramuskuläre Novokain (Kokain)-Injektion unterdrücke das Zahnradphänomen, was unmöglich wäre bei Störung der reciprocal innervation. — Dagegen lässt sich sagen, dass wir wohl oben gesehen haben, dass Novokain die autonomen Nervenendigungen lähmt, dagegen lähmt es aber auch die sensiblen. Nun ist es ja bekannt, dass Hinterwurzeldurchtrennung die Enthirnungsstarre löst, dass es zu ihrer Entstehung also propriozeptiver Reize bedarf. Für die mit Enthirnungsstarre identifizierte Paralysis agitans darf wohl ein gleiches angenommen werden (20). Wenn nun *Negro* „genügend" Novokain in den Muskel spritzt, und nachher kein Zahnradphänomen mehr findet, scheint mir das nicht so verwunderlich.

2. Beim zweiten Beweis *Negros* stehen Behauptung gegen Behauptung. Während *C.* und *F. Negro* und *Verger* und *Hesnard* (74) angeben, dass das Zahnradphänomen sich fast ausschliesslich in den Agonisten in der Dekontraktionsphase (bei passiven Bewegungen) finde, ist *Bing* der Meinung, es hauptsächlich in den Antagonisten festgestellt zu haben (bei aktiven Bewegungen und zugleich positivem Phänomen in den letzteren stärker). Was diesem Widerspruch zugrunde liegt, kann ich nicht sagen. Wenn *Negro* meint, dass bei Störung der Reciprocalinnervation das Phänomen mehr bei aktiven Bewegungen und fast ausschliesslich bei Muskelkontraktion aufträte, so habe ich zu bemerken, dass es mir nicht so unwahrscheinlich vorkommt, dass das Phänomen hauptsächlich in den passiv gedehnten Antagonisten auftritt. Es fällt mir nicht schwer, mir vorzustellen, dass diese Muskeln einen stärkeren sensiblen Reiz auf das Mittelhirnzentrum über-

tragen als der passiv entspannte Agonist, während bei aktiver Kontraktion des Muskels der motorische Reiz eine eventuelle striäre Störung überdecken würde.

3. Man erhalte nie eine Modifikation des Zahnradphänomens, wenn man den parasympathischen Muskeltonus durch direkte faradische Reizung erhöhe (am Antagonisten) bezw. mittelst Novokain vermindere. Hierauf ist das bei 1. Gesagte sinngemäss zu übertragen.

Ich kann mich nicht zur Folgerung *F. Negros* bekehren, der behauptet, dass das Zahnradphänomen einzig eine Modifikation der Muskelkontraktion sei, und dass der Parkinsonismus nur den Ausdruck einer saroplasmatischen Hypertonie bedeute. Einen positiven Beweis für seine Ansicht bringt *Negro* nicht. Wenn er bei Morbus *Basedowi* ein Zahnradphänomen findet, welchen Befund ich nicht bestreiten will, und daraus entsprechend seiner Hypothese auf parasympathische Hypertonie schliesst, scheint mir das zu widersprechen, damit, dass man nicht selten beim genannten Krankheitsbild eine extremste Hypotonie, wie bei *M. Addison*, findet. Das scheint mir eher dafür zu sprechen, dass parasympathischer Muskeltonus und Zahnradphänomen nichts miteinander zu tun haben. Ausserdem hat *Negro* das Zahnradphänomen auch bei vestibulären Affektionen gefunden, woraus er wiederum auf parasympathische Hypertonie schliesst. Ich verweise hier auf den oben zitierten Versuch *Spiegel*'s (30), der zeigt, dass Labyrinthtonus und Parasympathikotonus nichts gemein haben. Auf seinen Befund beim physiopathischen Syndrom (Akrodystonie), den er auf reflektorische Reizung der sympathischen Rückenmarkszentren zurückführt, gehe ich hier nicht näher ein.

Ich glaube keinen Grund zu haben, meine in den vorhergehenden Abschnitten gezogenen Schlussfolgerungen auf Grund der Publikationen *Negro*'s abändern zu müssen. Ein parasympathischer Muskeltonus scheint mir jetzt so wenig wie zuvor weder im allgemeinen noch im speziellen bei Parkinsonismus nachgewiesen.

Literaturverzeichnis.

1. *Boeke, J.* Int. Monatsschrift für Anat. u. Physiol. 28, 1911; *Derselbe.* Verhandlungen der anat. Ges., 26. Vers. 1912; *Derselbe.* Anatom. Anzeiger 44, S. 343, 1913; *Derselbe.* Brain 44, 1921; *Derselbe.* Verhandelingen der Koninkl. Akad. van Wetenschap. Amsterdam 19, 1917. — 2. *Boeke* u. *Dusser de Barenne.* Verh. d. Kon. Akad. v. Wet. 27, 1919. — 3. *Agduhr.* Ibid. 21 und 27, 1919. — 4. *Aoyagi.* Mitt. der Med. Fak. der kais. Universität zu Tokio 10, 1912. — 5. *Frank, E.* Berliner klin. Wochenschrift 56, 1919, S. 1057 u. 1090. — 6. *Frank, E.* Berliner klin. Wochenschrift 57, 1920, S. 725. — 7. *Hansen, K., P. Hoffmann* und *V. v. Weizsäcker.* Zeitschrift für Biologie 75, 1922. — 8. *Seiler, U. E.* Die Frage des Muskeltonus. Inaug.-Dissertat., Zürich 1926. — 9. *Sherrington.* Nerves of sceletal muscles. Journal of phys. 17, 1894. — 10. *Philippeaux* u. *Vulpian.* Compt. rend. 65, 1863, S. 1009. — 11. *Vulpian.* Ibid.

76, 1873. — 12. *Heidenhain*. Archiv f. Anat. u. Phys., Phys. Abt. 1883 suppl., S. 133. — 13. *Ostroumoff*. Bei Cohnheim: Vorl. über allg. Path., 2. Aufl. — 14. *Marcacci*. Vgl. *R. Heidenhain*, Archiv f. Anat. u. Phys., 1883 suppl. — 15. *Rogowicz*. Pflügers Archiv (P. A.) 36, 1885. — 16. *Van Rynberk*. Arch. néerl. des sciences exactes 1, 1915. — 17. *Van Rynberk*. Arch. néerl. de physiol. 1, 1916/17. — 18. *Sherrington*. Journ. of physiol. 17, 1893, S. 253. — 19. *Frank, Hirsch* u. *Nothmann*. Klin. Wochenschrift 1, Nr. 37, 1922. — 20. *Frank* und *Katz*. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 90, 1921. — 21. *Frank* und *Stern*. Ibid. — 22. *Frank, Stern* u. *Nothmann*. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 24, 1921. — 23. *Frank, Hirsch* u. *Nothmann*. P. A. 197, 1922 und 198, 1923. — 24. *Frank, Nothmann* u. *Guttmann*. P. A. 199, 1923. — 25. *Riesser* und *Neuschlocz*. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 91, 1921. — 26. *Pick*. Wiener klinische Wochenschr. 1921, Nr. 51. — 27. *Zondeck*. Biochem. Zeitschrift 132, 1922. — 28. *Zwardemaker*. Ergebnisse der Physiologie 19, 1921. — 29. *Metzner*. Jahresbericht über die gesamte Physiologie 1920. — 30. *Spiegel*. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie 81, 1923 (P. A. 193, Klin. Wochenschr. I). — 31. *Langley*. Proc. Royal Society B, Vol. 78, 1906. — 32. *Kuré, Hatano, Kai, Shinosaki* u. *Nagano*. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 47, I—III. Mitt., 1925. — 33. *Kuré, Tsuji* und *Hatano*. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 48, 1926. — 34. *Tsuji*. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 60, 1927 (VII. Mitt.). — 35. *Erb*. Dystrophia muscularis progressiva. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge 1890. — 36. *Bramwell*. Bradshaw Lecture on The Muscular Dystrophies etc., The Lancet Nov. 1925. — 37. *Kuré*. Klin. Wochenschrift 6, Nr. 15, 1927. — 38. *Imagawa*. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 54, 1927. — 39. *Sunaga*. Ibid. — 40. *Shimbo*. P. A. 195, 1922. — 41. *Kuré, Shinosaki, Kishimoto, Hatano*. P. A. 196, 1922. — 42. *Kuré, Shinosaki* und *Nagano*. Z. f. d. ges. exp. Med. 44, 1925. — 43. *Gasbarrini, Antonio* e *Francesco Flarer*. Studii clinici sul tono muscolare, Nota IV, Arch. di patol. e clin. med., 2 Pavia 1923. — 44. *Riesser* u. *Steinhausen*. P. A. 197, 1922. — 45. *Nerrgard*. P. A. 204, 1924. — 46. *Kuré, Shinosaki, Kishimoto, Sato, Hoshino* u. *Tsukiji*. Z. f. d. ges. exp. Med. 28, 1922. — 47. *Frank* u. *Nothmann*. Z. f. d. ges. exp. Med. 24, 1922. — 48. *Kaji* u. *Maeno*. Z. f. d. ges. exp. Med. 46, 1925. — 49. *Kuré, Kimura* u. *Tsuji*. Klin. Wochenschrift 6, Nr. 26, 1927. — 50. *Tsuji*. Z. f. d. ges. exp. Med. 60, 1927, VIII. Mitt. — 51. *Meyer* u. *Gottlieb*. Experimentelle Pharmakologie, 7. Aufl. — 52a. *Matsuura*. Z. f. d. ges. exp. Med. 54, 1927. — 52b. *Tsuji*. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 46, 1925. — 53. *Kuré, Maeda, Toyama*. Z. f. d. ges. exp. Med. 26, 1922. — 54. *Schäffer*. Berliner klin. Wochenschrift, 1920, Nr. 31. — 55. *Negro, C.* Pensiero medico 1922, Nr. 44, 38/39. — 56. *Santos, N.* Archivos de Neurobiologia Tomo II 3, 1921. — 57. *Bing, Rob.* Schweiz. Archiv f. Neurologie u. Psychiatrie XIII, 1923. — 58. *Westphal*. Klin. Wochenschrift 5, Nr. 31, 1926. — 59. *Krehl*. Pathol. Physiologie, 11. Auflage, 1921. — 60. *Heidenhain* u. *Körner*. P. A. 3, 562; *Zuntz*. Zentralblatt f. d. med. Wissenschaft 20, 561; *Böhm* u. *Hoffmann*. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 8, S. 271 u. 375. — 61. *Liljestrand* u. *Magnus*. P. A. 176, 1919, S. 186. — 62. *Fujita*. Z. f. d. ges. exp. Med. 46, 1925. — 63. *Kuré, Shinosaki, Nagano, Kinoshita*. Z. f. d. ges. exp. Med. 45, 1925. — 64. *Kuré, Shinosaki, Nagano*. Ibid. — 65. *Kuré, Shinosaki, Nagano, Fujita*. Z. f. d. ges. exp. Med. 38, 1923. — 66. *Fröhlich* u. *Meyer*. Zentralblatt für Phys. 1912, Nr. 6. — 67. *Popper*. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde 67, 1921. — 68. *Riesser*. Klin. Wochenschr. I, 1922 (S. 1317). — 69. *Schäffer*. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 67, 1921. — 70. *Jaquet*. Semaine médicale, 1903, Nr. 47. — 71. *Slauck*. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 67, 1921. — 72. *Negro, F.* Revue Neurologique, Nr. 6, 1925. — 73. *Negro, F.* Revue Neurologique, 1928. — 74. *Verger, H.* et *Hesnard, A.* L'Encéphale, 1922, Nr. 7. — 75. *Bing, R.* In *Bergmann-Staehelin* Handb. der inn. Med., II. Aufl. B. V. 2. Teil. — 76. *Bing, R.* Lehrb. der Nervenkrankheiten, 2. Aufl., 1924, S. 138. — 77. *Lüssi, U.* Schw. med. Wochenschrift, 1922, Nr. 32.